

早稲田大学大学院理工学研究科

博士論文審査報告書

論 文 題 目

触媒的不斉野崎－檜山反応の開発と
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 FR901512 の不斉全合成

Development of Catalytic Asymmetric Nozaki-Hiyama Reaction and
Enantioselective Total Synthesis of
HMG-CoA Reductase Inhibitor FR901512

申 請 者

井 上 雅 大
Masahiro Inoue

生命理工学専攻 活性分子有機化学研究

2 0 0 7 年 3 月

有機クロム試薬のカルボニル化合物への付加反応（野崎－檜山反応）は、有用な炭素－炭素結合形成反応の一つとして知られ、これまでに数多くの天然物合成に利用されてきた。有機クロム試薬は、高い官能基選択性、官能基許容性を示し、広範なハロゲン化合物から直接調製が可能であるという特長を有している。また、反応の生成物として合成的に有用なホモアリルアルコールを与え、新たに二級水酸基の不斉中心が生じる。そのため、この野崎－檜山反応の不斉触媒化は有機合成上、重要な課題と位置づけられる。本論文では独自に設計、合成した不斉配位子を用いることによる、実用性の高い、高エナンチオ選択的な触媒的不斉野崎－檜山反応の開発、さらに、その触媒的不斉野崎－檜山反応を鍵反応とする HMG-CoA 還元酵素阻害剤 FR901512 の不斉全合成への応用について述べている。

本論文は 5 章から構成されており、その概要は以下の通りである。

第 1 章では、新規不斉配位子の設計、合成と得られた配位子を用いた触媒的不斉野崎－檜山アリル化、メタリル化反応について述べている。第 1 節は序論であり、第 2 節では、新規の不斉配位子として、金属から乖離しにくく、反応の際にアルデヒドの配位可能な空きの配位座が 1 つだけ残るようなアニオン性三座配位子の設計について述べている。第 3 節では、その不斉三座配位子の安価なカルバゾールとアミノ酸を原料とする、2 つの合成ルートでの合成を述べている。いずれも短工程かつ高収率にて合成が可能なルートであり、中でも一酸化炭素雰囲気下、パラジウム触媒を用いるアミド化を経由する手法はこれまでに不斉配位子の合成への利用例がない。第 4 節では、得られた配位子を用いた触媒的不斉アリル化反応の検討を述べている。本反応ではクロムの共還元剤である金属マンガンによってもアリル化が競合することを確認しており、アミンの添加によりその進行を抑制することで、高いエナンチオ選択性の発現が可能となることを見出している。最適化した反応条件において、芳香族、および脂肪族アルデヒドから高いエナンチオ選択性でホモアリルアルコールが得られている（86-95% ee）。また、メタリルクロリドを用いた場合も同様に、高収率かつ高エナンチオ選択的に反応は進行している（90-95% ee）。反応に必要なクロム触媒の量は 5 mol%まで低減することが可能であり、また 1 mol%の場合でも若干選択性は低下するものの同等の収率で生成物が得られている。さらに、不斉配位子とクロムの錯体の性質に着目し、その機能を損なうことなく触媒を回収、再利用することに成功している。これらの結果は本不斉触媒の有用性を高めている。第 5 節では、不斉アリル化の速度論的研究を行い、反応メカニズムについて考察を行っている。同様に不斉アリル化反応のメカニズム解析を行っている Umani-Ronchi らの結果とは異なり、アリルクロム試薬とアルデヒドを活性化するクロムとが同一であることを明らかにしている。第 6 節では、反応の基質一般性を確認す

るために、ビタミン D₃ のアンタゴニストである calcitriol lactone の鍵中間体合成に本反応を適用している。その立体選択的合成に関してはこれまでに数例の報告があるが、いずれも多段階の反応を要し、かつ量論量の不斉素子や有機ケイ素試薬の使用が必要であった。一方、ビタミン D₂ より 8 工程にて合成したアルデヒドに対して、開発した触媒的不斉メタリル化反応を行うことで、高収率、高ジアステレオ選択的 (91%、63/1 dr)、かつ 1 工程で所望の生成物を得ることに成功している。

第 2 章では、使用するハロゲン化合物を拡張し、プロパルギルハライドとアルデヒドとの野崎－檜山反応について述べている。本反応では、プロパルギルハライドが低原子価のクロム塩により還元を受けて系中で生じる中間体の違いにより、ホモプロパルギルアルコールまたはアレニックアルコールが生成する可能性がある。第 1 節は序論であり、第 2 節では、ホモプロパルギルアルコールを選択的に与える反応について述べている。単純なプロパルギルブロミドを用いて反応を行った場合、ホモプロパルギルアルコールのみが得られ、また、これまでの不斉アリル化とは逆のエナンチオ面選択性で反応が進行していることがわかった (51–98% ee)。次に、第 3 節では、アレニックアルコールを選択的に与える反応について述べている。アルキン部位の末端に嵩高い置換基を導入することで、立体的要因によりプロパルギルクロム試薬の生成を有利とし、アレニックアルコールのみを選択的に合成している (72–83% ee)。シリル基の置換したプロパルギルブロミドを用いた場合、反応後にその除去が可能である。これにより、異性体の関係にあるホモプロパルギルアルコールとアレニックアルコールの一方のみを選択的に、かつ各々を高エナンチオ選択的に得ることに成功している。これは低原子価金属を用いた反応における初めての例である。第 4 節では、不斉プロパルギル化とアレニル化の反応メカニズムについて述べている。嵩高い不斉配位子を用い、アレニルクロム試薬を中間体とする不斉プロパルギル化反応の場合のみエナンチオ面選択性が逆転することから、選択性発現のメカニズムに対する考察を行い、クロム試薬の π 供与性と用いる不斉配位子が反応のエナンチオ面を決定する要因として重要であると推測している。

第 3 章では HMG-CoA 還元酵素阻害剤 FR901512 の構造決定と初の不斉全合成について述べている。FR901512 および FR901516 は藤沢薬品工業（現アステラス製薬）の研究グループにより無孢子不完全菌株 No.14919 から単離、構造決定された新規のスタチンであり、非常に強い HMG-CoA 還元酵素阻害活性、コレステロール合成阻害活性を示す。本化合物は絶対立体配置が未決定であったが、これまでに開発した触媒的不斉野崎－檜山反応を適用し、光学異性体を含む全ての立体異性体が合成可能なルートを開発することで、その構造決定に成功している。第 3 節では [2+2+2] 付加環化反応を利用した

テトラリン環の合成研究について述べている。光学活性なジインとアセチレンとの[2+2+2]付加環化反応により、必要な炭素置換基を全て有するベンゼン誘導体を短工程にて合成することに成功している。さらなる官能基変換により得られたジヒドロナフタレンからのテトラリン環の構築では、競合するナフタレンへの芳香環化が優先するという知見を得ている。第4節では芳香環化の原因と考えられる側鎖部位に相当する置換基を、後の段階で導入するルートでのテトラリン環合成について述べている。*p*-トルイジンより4工程で調製したアルデヒドに対してエナンチオ選択的にメタリル化反応を行うことで、これまで同様、高エナンチオ選択的に光学活性なホモメタリルアルコールを合成している。続く閉環メタセシスによって生じたジヒドロナフタレンの3置換アルケン部位を立体選択的に水素添加している。触媒に[Ir(cod)PCy₃Py]PF₆あるいはPt-blackを用いることでテトラリン骨格の全ての立体異性体を高選択的に合成可能なルートを確立している。これら異性体と、天然物からの誘導体とのスペクトルデータの比較から、テトラリン環部位の絶対立体配置を決定している。さらに、側鎖部位のアルデヒドに対し、ジアステレオ選択的な野崎－檜山アリル化反応を行って不斉炭素を導入し、3,5-ジヒドロキシカルボン酸へと変換することで、FR901512の初の不斉全合成を達成している。本全合成では、全17工程、エナンチオマーおよびジアステレオマーの合成をも可能とする効率的合成ルートにより、FR901512の絶対立体配置を含めた構造決定に成功している。また、全工程にわたり保護基を用いていない点は特筆すべきである。

第4章は結論であり、本研究で明らかとなった結果を総括している。

第5章は実験項であり、以上の詳細な実験操作を記している。

触媒的不斉野崎－檜山反応は現在最も注目されている不斉触媒反応の1つである。本研究において設計、合成した不斉配位子は、触媒的不斉野崎－檜山反応に対して非常に有効であり、その反応は基質一般性が高い。そのため、本反応は、calcitriol lactone、FR901512のみならず、他の天然物合成にも応用が可能だと考えられ、有機合成的観点から高く評価できる。従って、本論文は博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。

2007年2月

審査員

主査	早稲田大学教授	薬学博士（東京大学）	中田雅久
副査	早稲田大学教授	工学博士（慶應義塾大学）	竜田邦明
	早稲田大学教授	工学博士（東京工業大学）	清水功雄
	早稲田大学教授	工学博士（早稲田大学）	鹿又宣弘
	早稲田大学教授	博士（理学）（東京大学）	柴田高範